ITEM 165 : INFECTION A VIH

Infection VIH = infection virale chronique à rétrovirus à ARN, *Retroviridae* du groupe des lentivirus, connue depuis 1981
- En France = **150 000** malades, **6 400** nouveaux cas/an, dont :
- 56**%** par rapport hétérosexuel et **40%** par rapport homosexuel, 2% par usage de drogues IV
- Majorité des découvertes de séropositivité entre **25 et 50 ans**
- **1/4** de diagnostic au stade SIDA ou avec CD4 < 200/mm3
- Grande variabilité génomique : type **VIH-1** (plus répandu, surtout de sous-type B) ou **VIH-2** (Afrique de l'Ouest surtout)

Physiopathologie	Transmission	Transmission sexuelle	- Tout rapport sexuel avec une personne infectée est à risque potentiel de transmission : hétérosexuel ou homosexuel, orogénital - Un seul contact peut suffire à transmettre la maladie - FdR de transmission : rapport anal, lésion génitale, saignement, coexistence d'une IST, charge virale élevée dans les sécrétions génitales (corrélée à la charge virale sanguine) ➝ La transmission sexuelle est considérablement réduite (92%) (risque proche de zéro mais pas égal à zéro) en cas de traitement par antirétroviral, mais reste possible, même en cas de charge virale indétectable
		Transmission sanguine	- **Transfusion sanguine** ou **transplantation** : risque quasi-nul (sérologie obligatoire, test moléculaire de dépistage lors des dons de sang ou d'organe) - **Partage de matériel d'injection contaminé** : en baisse (mise à disposition de matériel à usage unique pour les toxicomanes IV) - **AES** : risque faible, variable selon le stade clinique et la charge virale du patient source, la sévérité de l'exposition au sang et le port de gant
		Transmission mère-enfant	- Essentiellement **périnatale** (accouchement, allaitement) ou en cas de **primo-infection durant la grossesse** - FdR de transmission : stade SIDA, charge virale plasmatique élevée
	Cycle de réplication		- Cellules cibles (porteuses des récepteurs membranaires nécessaires) : **lymphocyte T CD4, monocyte/ macrophage, cellule dendritique, cellule de Langerhans, cellule de la microglie cérébrale** - Reconnaissance spécifique de la **protéine d'enveloppe virale gp120** par le **récepteur primaire CD4** de la cellule hôte - Modification conformationnelle de la gp120, fixant les **corécepteurs membranaires CXCR4 ou CCR5** - Adsorption et pénétration du virus dans la cellule cible - Rétro-transcription de l'ARN viral en ADN bicaténaire grâce à la **transcriptase reverse virale** - Intégration dans le génome de la cellule cible par **l'intégrase virale** - Production de nouvelles particules virales : transcription de l'ADN pro-viral en ARNm viral, puis traduction en protéines virales, clivage et assemblage par la **protéase virale** et formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire, avec mort cellulaire ➝ **Réplication intense** : 1 à 10 milliards de virions produits/jour
	Progression de l'infection		- **Réplication active** avec **diffusion** dans l'organisme - **Capacité d'adaptation élevée** : mutation fréquente (en moyenne 2 erreurs/reverse transcriptase) - Etablissement de **réservoirs viraux** (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif, système nerveux central) avec intégration du VIH dans le génome des cellules hôtes (à vie, transmise lors de la division) - Induction des réponses immunitaires spécifiques humorales et cellulaires (principalement LT cytotoxiques) : **réduction** et **contrôle de la production virale** dans un 1er temps - **Destruction progressive du système immunitaire** : directement par **infection des LT CD4** (↘ de 50 à 100/mm^3/an) et indirectement par **activation immunitaire contre les LT CD4** - Stade terminal = **syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)**, généralement pour des CD4 < 200/mm^3 : pathologies opportunistes par immunodépression cellulaire ➝ Médiane d'évolution entre primo-infection et SIDA = **10 ans** ➝ Grande variabilité individuelle : des progresseurs rapides (SIDA en 2-3 ans) aux non-progresseurs
		Paramètres d'évaluation de la progression	- **Taux de lymphocytes T CD4+** : capital immunitaire - **Charge virale plasmatique VIH** : intensité de la réplication virale
Prévention	Prévention primaire		- **Campagnes d'information collectives** et **multiplication des sources d'information** (Internet, CeGIDD, planning familial, associations) - Promotion de l'utilisation du **préservatif masculin et féminin** - Mise à disposition de **matériel stérile à usage unique** et de **traitements de substitution des drogues opiacés** chez les usagers de drogues intraveineuses - **Mesures de précaution vis-à-vis des AES** : port de gant, techniques, réservoirs spéciaux pour aiguilles usagers…

<table>
<tr><td rowspan="2">Prévention</td><td>Dépistage</td><td colspan="2">= Dépistage proposé largement, par un médecin ou à l'initiative du patient en CDAG :
- Populations à risque :
- Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
- Migrants d'Afrique sub-saharienne, DOM en Amérique et aux Caraïbes
- Population en situation de précarité, prostitution
- Circonstance :
- Toute situation à risque ou tout symptôme clinique ou biologique évocateur
- Suspicion ou diagnostic d'IST, d'hépatite C ou de tuberculose
- Autre : projet de grossesse et grossesse, IVG, viol, entrée en détention ou en cours d'incarcération, dons de sang et d'organes
En population générale : proposition au moins une fois entre 15 et 70 ans
Dépistage dans un parcours de soin : par médecin ou initiative du patient au CeGIDD</td></tr>
<tr><td>Prévention de la transmission</td><td colspan="2">- Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : Prophylaxie par ténofovir+emtricitabine en prise intermittente ou continue pour diminuer le risque de contamination chez les sujets non infectés les plus exposés au VIH (HSH ou pratiques sexuelles à risque)
- Traitement des personnes atteintes (TasP = Treat as Prevention) : le traitement efficace des personnes séropositives permet de réduire nettement le risque de transmission
- Traitement post-exposition (TPE) après un risque significatif
- Prévention de la transmission mère-enfant : dépistage, traitement antirétroviral efficace chez la mère (diminue le risque de 20-25% en l'absence de traitement à 0,3% en cas de charge virale indétectable), traitement prophylactique systématique de l'enfant par névirapine pendant 2 semaines, proscrire l'allaitement</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Manifestations</td><td rowspan="3">Primo infection</td><td colspan="2">= Phase de réplication virale intense → risque majeur de transmission = 30%
- Incubation = 10 à 15 jours en moyenne, de 5 à 30 jours
- Symptomatique dans > 50% des cas, grande variabilité, avec une durée médiane de 2 semaines</td></tr>
<tr><td>C</td><td>- Fièvre (90%)
- Syndrome pseudo-grippal persistant > 7 jours : asthénie, arthralgie, myalgies, céphalées…
- Polyadénopathie ferme, indolore, symétrique (75%)
- Pharyngite, angine
- Eruption maculo-papuleuse ± généralisée
- Ulcérations génitales ou buccales
- Candidose orale
- Signes digestifs : diarrhée aiguë, nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Toux
- Syndrome méningé avec méningite lymphocytaire, troubles encéphalitiques, mononévrites ou polyradiculonévrites</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td>- Thrombopénie (75%)
- Leucopénie (50%)
- Lymphopénie, ou hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique
- Cytolyse hépatique</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Phase chronique</td><td colspan="2">= Réplication virale active, pouvant durer plusieurs années, avec risque de contamination
- Manifestations cliniques et/ou biologiques : mineures, inconstantes</td></tr>
<tr><td>C</td><td>- AEG, fébricule, sueurs nocturnes
- Cutanée : dermite séborrhéique, prurigo, folliculite, zona, verrues, condylomes, molluscum contagiosum, candidose buccale/génitale récidivante, leucoplasie chevelue de la langue, psoriasis
- Lymphadénite généralisée persistante : ≥ 2 ADP extra-inguinales persistantes > 6 mois, avec hyperplasie folliculaire à l'histologie
- Diarrhée chronique
- Polynévrite sensitivo-motrice</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td>- NFS : leuconeutropénie, thrombopénie, anémie
- Hypergammaglobulinémie polyclonale</td></tr>
<tr><td></td><td>Stade SIDA</td><td colspan="2">= Pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH : surtout pour des taux de lymphocytes T CD4 < 200/mm^3
→ Un patient qui a une pathologie opportuniste classant SIDA reste définitivement au stade SIDA, même si le taux de CD4 remonte sous traitement antiviral efficace</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>Stade SIDA</td><td>CD4 = 500 à 200/mm^3
- Candidose orale
- Tuberculose
- Maladie de Kaposi
- Lymphome</td><td>CD4 = 200 à 100/mm^3
- Affections citées +
- Candidose œsophagienne
- Pneumocystose
- Toxoplasmose cérébrale</td><td>CD4 < 100/mm^3
- Toutes les infections citées+
- Infection à CMV
- Cryptococcose neuro-méningée
- Infection à mycobactérie atypique
- LEMP à JC virus</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Diagnostic</td><td>Marqueurs virologiques plasmatiques</td><td colspan="3">- ARN-VIH = mise en évidence du virus et quantification (charge virale) par détection moléculaire (RT-PCR) : détectable dès le 10ème jour après contamination
- Ag p24 du VIH-1 : détectable dès 15 jours après contamination, persistant pendant la primo-infection et 1 à 2 semaines après, puis négatif
- Ac anti-VIH : détectable 20 jours après contamination positifs à vie</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Tests diagnostiques</td><td>Test de dépistage</td><td colspan="2">- Test de référence = mise en évidence des Ac anti-VIH-1 et VIH-2 et de l'Ag p24 par méthode immuno-enzymatique type ELISA
- Test rapide = mise en évidence des Ac anti-VIH-1 et VIH-2, de moindre sensibilité, avec résultat immédiat</td></tr>
<tr><td>Test sérologique de confirmation</td><td colspan="2">= Méthode immuno-enzymatique type Western-Blot ou immunoblot : révélation des Ac dirigés contre les protéines du VIH</td></tr>
<tr><td>Quantification de la charge virale</td><td colspan="2">= Mesure de l'ARN virale plasmatique par amplification génomique PCR
- Seuil de détection : > 20-50 copies/mL
- Avantage : positivité précoce (10 jours), valeur pronostique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stratégie diagnostique</td><td>Dépistage par test ELISA à lecture objective</td><td colspan="2">- Négatif : - Absence de séroconversion
- Faux négatif si exposition < 6 semaines : répéter à 6 semaines
- Positif : confirmation par Western-Blot sur le même prélèvement</td></tr>
<tr><td>Confirmation par Western-Blot</td><td colspan="2">- Résultat positif : validation obligatoire du résultat sur un 2nd prélèvement par un test de dépistage seul (éliminer une erreur d'identité)
- Résultat négatif : Recherche de l'ARN plasmatique VIH : Si négatif alors probable réaction non spécifique il n y a pas d'infection par VIH, si positif primo infection probable et contrôle sérologiques à effectuer</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Annonce des résultats</td><td>Consultation pré-test</td><td colspan="3">- Motif de la demande : signes d'appel clinique ou biologique, facteur de risque de contamination…
- Signification d'une éventuelle séropositivité et ses conséquences
- Mesures de prévention et possibilités thérapeutiques
- Recueil systématique de l'accord verbal du patient (sauf urgence ou impossibilité)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Consultation post-test</td><td>Négatif</td><td colspan="2">- Idéalement rendu médicalisé avec information sur les conduites de prévention</td></tr>
<tr><td>1 test positif</td><td colspan="2">- Résultat donné sous réserve de sa vérification sur un 2nd prélèvement par test ELISA afin d'éviter une éventuelle erreur (rare)</td></tr>
<tr><td>2 tests positifs</td><td colspan="2">- Annonce franche et sincère, sans brutalité ni moralisme
- Suivi, perspectives de traitement, pronostic sous traitement
- Conséquences dans la vie familiale, professionnelle, en cas de projet de procréation…
- Sous secret médical : essayer de convaincre le patient d'annoncer sa pathologie à son/ses partenaire(s) afin d'organiser un dépistage
- Pas de prescription d'antirétroviraux tant que le patient n'y est pas préparé
- Déclaration ALD avec PEC à 100%
- Déclaration obligatoire anonymisée d'infection VIH et de stade SIDA : notification à l'ARS</td></tr>
</table>

Complication infectieuse non opportuniste	= Pouvant survenir en l'absence d'immunodépression, mais plus fréquente chez l'immunodéprimé			
	Pneumonie bactérienne	- Germe : **pneumocoque ++, *Haemophilus influenzae*** - Prévention : vaccination antipneumococcique		
	Infection digestive	- Germe : ***Salmonella* non typhique, *Campylobacter* sp** - Prévention : règles d'hygiène alimentaire		
	Grippe saisonnière	- Manifestations cliniques prolongées, avec risque accru de complication - Prévention : **vaccination antigrippale**, **traitement prophylactique post-exposition** et **traitement curatif** par inhibiteur de neuraminidase		
	IST	= **Syphilis, gonococcie, *Chlamydia trachomatis*, condylomatose ano-génitale à HPV** - Prévention : préservatif - Dépistage : **TPHA-VDRL** et **dépistage gonocoque et *Chlamydia*** au décours de toute exposition sexuelle à risque, au diagnostic de VIH et annuelle chez les personnes avec partenaires multiples		
	Co-infection VHB-VHC	→ L'infection VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic des hépatites B et C - Prévalence chez les patients VIH+ : **hépatite B** = **7%** et **hépatite C** = **20%** - Dépistage : **sérologie VHA, VHB**, **VHC** au diagnostic de VIH - Prévention : - **Vaccination anti-VHA** si sérologie VHA négative - **Vaccination anti-VHB** (double dose) si sérologie VHB négative		
Complication infectieuse opportuniste	*Sans seuil*	**Tuberculose**	- **Atteinte extrapulmonaire** fréquente : ganglionnaire, pleurale, osseuse, méningée… - RP fréquemment normale en cas de CD4 bas - Interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les antirétroviraux	
			Prévention	- Dépistage systématique d'une **infection tuberculeuse latente**, préférentiellement par **Quantiféron**, et **traitement systématique** si positif
	CD4 < 200/ mm^3	**Candidose œsophagienne**	- **Candidose orale** avec **dysphagie** ± **douleurs rétro-sternales** → diagnostic clinique - Si doute clinique : - **Prélèvements oraux et œsophagiens** - **Endoscopie** : dépôts blanchâtres avec muqueuse érythémateuse - TTT : **fluconazole oral** pendant 14 jours	
		Pneumocystose pulmonaire	= **Infection pulmonaire à *Pneumocystis jirovecii*** (champignon) : la plus fréquente	
			C	- Installation progressive sur plusieurs semaines : **toux sèche, fièvre**, puis **dyspnée**, **anomalie auscultatoire** (souvent absente), sans atteinte extrapulmonaire - **Pneumopathie interstitielle** ne répondant pas à une antibiothérapie classique → **Dissociation** : hypoxémie importante pour un tableau clinique non inquiétant
			PC	- RP : - **Syndrome interstitiel** ou **alvéolo-interstitiel bilatéral diffus** - A un stade avancé : **lésions bulleuses** avec risque de **pneumothorax** - Examen direct = mise en évidence de **kystes** ou **trophozoïtes de *Pneumocystis*** sur prélèvements respiratoires : **LBA, expectorations induites**
			TTT	- **Cotrimoxazole IV** pendant **21 jours** ± **corticothérapie** (10 jours) si PaO_2 < 70 mmHg - 2nd intention : **atovaquone** ou **aérosol de pentamidine** - Poursuivi jusqu'à : - CD4 > 200 à 2 reprises à 3 mois d'intervalle ou CD4 entre 100 et 200 et CV indétectable pendant 3 mois
			Prévention	- Si CD4 < 200 ou < 15% des lymphocytes totaux : **cotrimoxazole**
		Toxoplasmose cérébrale	= **Réactivation endogène** de kystes latents ou **primo-infection** à ***Toxoplasma gondii***	
			C	- **Déficit neurologique focal** (50%) ou **épilepsie, céphalées inhabituelles**… - **Fièvre** inconstante - Rares formes extra-cérébrales : **oculaire**…
			PC	- **TDM/IRM cérébrale** : abcès cérébraux, souvent multiples, aspect typique en cocarde après injection de produit de contraste, entouré d'un halo hypodense d'œdème - **Sérologie** : diagnostic peu probable si négative, non contributive si positive - **Test thérapeutique** : en l'absence d'amélioration clinique ou radiologique **après 15 jours** de traitement → **biopsie cérébrale stéréotaxique** (diagnostic de certitude)

Complication infectieuse opportuniste		**Toxoplasmose cérébrale**	TTT	- **Sulfadiazine-pyriméthamine** (+ acide folinique) x **6 semaines** - 2nd intention : **pyriméthamine-clindamycine** + acide folique et alcalinisation des urines - Poursuivi à mi-dose jusqu'à CD4 > 200 pendant 6 mois sous antirétroviraux
			Prévention	- Sérologie négative : **RHD**, **contrôle annuel de la sérologie** - Sérologie positive avec CD4 < 200 : **cotrimoxazole**
	CD4 < 100/ mm³	**Cryptococcose**	= Infection à ***Cryptococcus neoformans*** (champignon) : surtout en pays tropicaux	
			C	- **Méningite** ou **méningo-encéphalite** d'installation progressive : **céphalées, syndrome méningée, fièvre** (inconstante), **HTIC** - Parfois atteinte disséminée : **pulmonaire, urinaire, cutanée**
			PC	- PL : - Cellularité faible, hyperprotéinorachie et hypoglycorrachie inconstantes - **Examen direct** avec **coloration à l'encre de Chine + culture** - **Antigène cryptococcique** : **sanguin** et dans le **LCR**
			TTT	- **Amphotéricine B** ± **5-fluorocytosine** x **2 semaines**, puis **fluconazole** prolongé (6semaines)
		Leuco -encéphalite multifocale progressive	= Affection démyélinisante de la substance blanche par **infection à virus JC (polyomavirus)**	
			C	- Troubles neurologiques progressif : **déficit focal, troubles du comportement, troubles cognitifs, syndrome cérébelleux**, sans céphalée, ni HTIC, ni fièvre
			PC	- **IRM cérébrale** : lésions multiples de la substance blanche, hypo-T1 et hyper-T2, sans œdème ni effet de masse, ne prenant pas le contraste - **Détection du JC virus** par **PCR sur LCR** - **Biopsie cérébrale** si doute diagnostique
		Infection à CMV	C	- **Rétinite** = nécrose hémorragique de la rétine : **troubles visuels** selon l'extension et la localisation des lésions, **cécité** si atteinte de la macula - **Digestive** = **œsophagite**, **gastro-duodénite**, **colite**, **cholangite :** douleur, diarrhée… - **Neurologique** : **encéphalite**, **ventriculite**, **myélo-radiculite**, **névrite**, **méningite**
			PC	- **Sérologie CMV** : diagnostic peu probable si négative, non contributive si positive - Mise en évidence d'une **réplication de CMV dans le sang** par **PCR** - Rétinite : **FO ± angiographie** - Digestive : - **Endoscopie** : - Macroscopiquement : **lésions inflammatoires ulcérées** - Biopsies : **cellules à inclusions virales intranucléaires** - Neurologique : mise en évidence de CMV **PCR** dans le **LCR**
			TTT	- **Ganciclovir** ou **foscarnet IV** pendant 3 **semaines** - Si rétinite : prévention (orale, IV ou intra-oculaire) jusqu'à CD4 > 100 pendant 6 mois
			Prévention	- Si sérologie CMV positive à IgG et CD4 < 100 : - **PCR CMV** régulière - **FO** si PCR CMV +
		Mycobactérie atypique	= Infection bactérienne à ***Mycobacterium avium intracellulare*** ou autre mycobactérie	
			C	- **Fièvre, AEG, sueurs nocturnes, cytopénie** - Localisation (généralement disséminée) : **ganglionnaire, moelle osseuse, hépatique, splénique, digestive, pulmonaire, cutanée**
			PC	- Isolement de la mycobactérie : - **Hémoculture sur milieu spécifique** - Prélèvement : **culture de moelle**… - **Histologie** sur **biopsie tissulaire** : **granulomatose**
			TTT	- **Clarythromycine** + **éthambutol**

Complication tumorale	Cancer classant SIDA	**Lymphome malin non hodgkinien**	- **Stade précoce** (CD4 > 200) : - Surtout de type **Burkitt**, associé à EBV dans **40%** des cas - Principalement **ganglionnaire** - **Stade avancé** (CD4 < 100): - Surtout de type **immunoblastique**, presque toujours lié à EBV - Principalement **extra-ganglionnaire** : digestif, cérébral…	
		Maladie de Kaposi	= Pouvoir oncogène vasculaire du **virus HHV8** : principalement chez les homosexuels masculins dans la population caucasienne et chez les hétérosexuels et enfants en Afrique **- Lésions cutanées** : **infiltrées**, **violacées**, **nodulaires** ou **en plaques** - **Lésions muqueuses** fréquentes : **palais**… - Extension cutanée et diffusion viscérale : **pulmonaire**, **digestive**… - **Diagnostic histologique** : prolifération angiomateuse et fibroblastique	
		Cancer du col utérin	= **Dysplasie du col** par **infection à HPV oncogène** : plus fréquent chez les femmes VIH+, avec ou sans antirétroviral - Dépistage : **frottis cervical annuel → colposcopie** à la moindre anomalie	
	Cancer non classant SIDA	= Fréquence plus élevée, de présentation initiale plus agressive et d'évolution clinique plus péjorative - **Lymphome de Hodgkin** - **Cancer broncho-pulmonaire** - **Cancer du canal anal à HPV** : examen proctologique annuel chez les homosexuels masculins, tout patient avec atcd de condylome ano-génital ou les femmes avec atcds de dysplasie ou cancer du col de l'utérus - **Carcinome hépatocellulaire** en cas de co-infection VHB/VHC		
TTT	**Antirétroviral**	- Trithérapie : - **2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** - Associés soit à **1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)**, soit à **1 inhibiteur de protéase**, soit **1 inhibiteur d'intégrase** - Maintenu à vie, en 1 prise/jour, possible sous forme combinée - Prescription initiale par un médecin hospitalier - Après **test génotypique de résistance** : recherche de mutations des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase ou de l'intégrase associées à une résistance aux antirétroviraux		
		Objectif	= **Taux de lymphocytes T CD4 > 500/mm³** avec **charge virale indétectable (< 50 copies/ml)** - Les patients atteignant cet objectif ont une durée de vie proche de la population générale - Le traitement ne permet pas l'éradication du VIH : reprise de la réplication virale à l'arrêt du traitement, avec baisse parfois rapide du taux de LT CD4	
		Indication	= **Tout patient ayant une infection VIH**, quel que soit le taux de CD4 et la charge virale - Instauration préparée pour optimiser l'adhésion au traitement : éducation thérapeutique - Nouvelles générations bien tolérées et simples à prendre donc pas justifier de différer l'instauration d'un ttt anti rétro viral dans le cadre d'une découverte de VIH sauf exception. En revanche, si l'on perçoit que le patient récemment diagnostiqué n'est pas prêt à démarrer un traitement, mieux vaut différer son introduction après éducation.	
		Inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)	**Ténofovir alafénamide**	- **Absence de néphrotoxicité**
			Lamivudine	- Adaptation posologique à la **fonction rénale**
			Emtricitabine	- Adaptation posologique à la **fonction rénale**
			Abacavir	**Syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir** associé à **HLA B57*01** - **Dépistage HLA** avant prescription → CI formelle si HLA B57*01
			Ténofovir disoproxil fumarate	**Néphrotoxicité** : **insuffisance rénale**, **tubulopathie proximale** - Surveillance : **protéinurie, créatininémie, phosphorémie**
			- EI communs : - **Troubles digestifs** - Aucune interaction médicamenteuse spécifique	
		Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) *-vir-*	**Efavirenz**	- **Troubles neuropsychologiques** (surtout à l'initiation) - **Contre-indiqué chez la femme enceinte** au 1er trimestre
			Etravirine	Rash cutané
			Rilpivirine	- **Prise au cours d'un repas** - **Interaction avec les IPP** (contre-indiqué)
			- EI communs: - **Rash cutané** dans les 6 premières semaines (névirapine surtout) - **Réaction sévère = atteinte cutanée extensive, atteinte muqueuse, fièvre élevée** : arrêt et contre-indication de la molécule - **Inducteur enzymatique** = **interaction médicamenteuse** : rifampicine, oestroprogestatifs, inhibiteur de protéase…	

<table>
<tr><td rowspan="8"></td><td rowspan="8"></td><td rowspan="3">Inhibiteurs de protéase (IP)
-navir</td><td colspan="2">➝ Les inhibiteurs des protéases sont associés (« boost ») au ritonavir : potentialisateur par inhibition du cytochrome P450 pour atteindre des concentrations suffisantes</td></tr>
<tr><td>Darunavir/ ritonavir</td><td>- Rash cutané, diarrhées</td></tr>
<tr><td colspan="2">- EI communs : - Troubles digestifs
- Troubles métaboliques
- Hépatite médicamenteuse
- Interactions médicamenteuses ++ : rifampicine, oestroprogestatifs…</td></tr>
<tr><td>Inhibiteur d’intégrase
-gravir</td><td>Raltégravir
Dolutégravir
Elvitégravir</td><td>= INI
- EI rares : troubles digestifs
- Peu d’interactions médicamenteuses</td></tr>
<tr><td></td><td>Bictégravir</td><td>Contre indiqué avec la rifampicine</td></tr>
<tr><td>Toxicité à long terme des anti-rétroviraux</td><td colspan="2">- Lipodystrophie : - Lipoatrophie au niveau du visage et des membres
- Lipohypertrophie au niveau abdominal et cervical
- Cytopathie mitochondriale : acidose lactique
- Toxicité cardiovasculaire et métabolique (dyslipidémie, diabète)
- Toxicité rénale
- Toxicité osseuse : ostéoporose</td></tr>
<tr><td>Syndrome de reconstitution immunitaire</td><td colspan="2">= Déséquilibre immunitaire en début de TTT, surtout si CD4 bas/charge virale élevé
- Infection opportuniste « paradoxale » : aggravation d’une infection traitée ou latente (tuberculose, cryptococcose ++…)
- Maladie inflammatoire : tableau de sarcoïdose, lupus, thyroïdite, PTI…</td></tr>
<tr><td colspan="3">➝ En cas d’infection opportuniste : à démarrer au mieux dans les < 2 semaines, sauf en cas de tuberculose extra-méningée avec CD4 > 50 (dans les 15 à 30 jours), de tuberculose neuro-méningée ou de cryptococcose (> 30 jours), à risque élevé de reconstitution immunitaire
➝ A débuter immédiatement en cas de LEMP (par une pentathérapie) ou de cryptosporidiose</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Bilan initial</td><td>C</td><td colspan="3">- Contexte : historique de la contamination, vie familiale et relationnelle, statut virologique du/des partenaire(s), désir d’enfant, antécédents, statut vaccinal
- Examen clinique complet, notamment poids, périmètre ombilical, tour de hanche et examen cutanéo-muqueux</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Bio</td><td>Statut virologique</td><td colspan="2">- Typage lymphocytaire CD4/CD8 : taux de LT CD4+
- ARN VIH plasmatique quantitatif : charge virale</td></tr>
<tr><td>Dépistage des co-infections</td><td colspan="2">- Sérologiques VHA, VHB, VHC
- Sérologie syphilis
- Consultation gynécologique avec frottis cervicovaginal (si aucun bilan récent)
- Examen proctologique si antécédents de condylomes ou pratiques sexuelles anales</td></tr>
<tr><td>Dépistage des infections opportunistes</td><td colspan="2">- Sérologie toxoplasmose
- Sérologie CMV
- Quantiféron
- Si CD4 < 200 ou antécédent de tuberculose ou provenance d’une zone d’endémie : RP
- Si CD4 < 100 : - Sérologie CMV ➝ PCR CMV si sérologie positive ➝ FO si PCR positive
- Antigénémie cryptocoque
- Recherche de mycobactérie atypique par hémoculture sur milieu spécifique</td></tr>
<tr><td>Bilan pré-thérapeutique</td><td colspan="2">- Bilan standard : NFS, bilan hépatique, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique, BU
- Génotypage VIH : mutations de résistance, sous-type viral
- Recherche d’HLA B57*01
- ECG si FdRCV ou âge > 50 ans
- Ostéodensitométrie si FdR d’ostéoporose</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">Suivi</td><td colspan="3">= Suivi conjoint par le spécialiste et le généraliste, avec synthèse annuelle hospitalière recommandée
- Efficacité = contrôle immunologique et virologique : obtention d'une charge virale indétectable au 6ème mois
- Observance thérapeutique : indispensable
- Tolérance selon les antirétroviraux utilisés</td></tr>
<tr><td>Surveillance clinique</td><td colspan="2">= A J15, 1 mois ± 2 mois, 3 mois puis tous les 3 à 6 mois
- Tolérance du traitement : troubles digestifs, neuropsychiques, cutanés, métaboliques, allergiques…
- Dépistage des manifestations cliniques des infections opportunistes</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Surveillance biologique</td><td>Bilan régulier</td><td>= A 1 mois, 3 mois, 6 mois puis tous les 3-4 mois, ou tous les 6 mois si CD4 > 500
- Efficacité : charge virale et taux de LT CD4+
- Tolérance : - NFS, transaminases, créatinine
- Selon les antirétroviraux utilisés : lipase, CPK, phosphore, lactate…</td></tr>
<tr><td>Bilan annuel</td><td>- Tolérance : bilan lipidique et glycémie à jeun
- Sérologie syphilis systématique
- Sérologie VHA/VHB/VHC en cas de persistance d'une exposition à risque
- Sérologie toxoplasmose et CMV si sérologie antérieure négative
- Si sérologie positive : PCR CMV tous les 1 à 3 mois si CD4 < 100 + FO si CD4 < 50
- Frottis cervicovaginal : 1/an ou 2/an si antérieurement anormal ou CD4 < 200
- Anuscopie + cytologie anale chez l'homosexuel ou bisexuel masculin</td></tr>
<tr><td>Vaccination</td><td colspan="2">- De préférence lorsque la charge virale est indétectable et le taux de CD4 > 200
- Contre-indication : - BCG : contre-indication à vie quel que soit le statut immunitaire
- Vaccins vivants atténués : si CD4 < 200
- Mise à jour et respect du calendrier vaccinal avec vaccination DTP tous les 10 ans
- Systématique : - Vaccination antipneumococcique (1 dose VC-13 à M0 + 1 dose VP-23 à M2)
- Vaccination antigrippale annuelle
- Vaccination anti-hépatite B par schéma vaccinal renforcé si sérologie VHB négative
- Vaccination anti-hépatite A si patient à risque d'exposition (homosexuel masculin, usager de drogue IV, voyage en zone d'endémie), co-infection VHB ou VHC ou hépatopathie chronique
- Vaccination anti-fièvre jaune en cas de voyage en zone d'endémie si CD4 > 200</td></tr>
<tr><td>Grossesse</td><td colspan="2">- Contraception : privilégier le DIU, associé au préservatif masculin
- Risque de transmission à l'enfant : < 0,3% sous antirétroviraux
- En cas de statut VIH différent : auto-insémination (après lavage du sperme si homme VIH+), AMP
- Antirétroviraux : seul l'éfavirenz au 1er trimestre est contre-indiqué
- Accouchement : césarienne programmée et perfusion de zidovudine si CV > 400 copies/ml
- Contre-indication à l'allaitement
- Nouveau-né : traitement prophylactique systématique par zidovudine pendant 4 semaines, renforcé si mère non ou insuffisamment traitée ou charge virale > 1000 copies/ml à l'accouchement</td></tr>
</table>

Stade A	- Infection VIH asymptomatique - **Lymphadénite persistante généralisée** - **Primo-infection symptomatique**
Stade B	= Manifestation liée à l'infection VIH ou au déficit immunitaire, ou aggravée par l'infection VIH - **Candidose orale, candidose vaginale récidivante/résistante** - **Dysplasie du col de l'utérus** ou **carcinome *in situ*** - **Syndrome constitutionnel** : **fièvre** ou **diarrhée** > 1 mois - **Leucoplasie chevelue de la langue** = infection à EBV : strie blanchâtre indolore au bord latéral de la langue - **Zona récurrent ou multi-métamérique** - **Purpura thrombopénique immunologique** - **Neuropathie périphérique** - …
Stade C = SIDA	- **Candidose œsophagienne** ou **des voies aériennes** - **Infection herpétique > 1 mois** - **Tuberculose** pulmonaire ou extrapulmonaire - **Pneumocystose** - **Pneumopathie bactérienne récurrente** - **Cryptococcose** - **Infection à CMV** (hors foie, rate ou ganglion) - **Infection à mycobactérie atypique** - **LEMP** - **Toxoplasmose cérébrale** - **Septicémie à *Salmonella* non typhi récurrente** - **Encéphalopathie à VIH** - Néoplasie : **cancer invasif du col utérin**, **sarcome de Kaposi**, **lymphome non hodgkinien**
Selon le taux de CD4	- Stade 1 : CD4 > 500 - Stade 2 : CD4 = 200 à 500 - Stade 3 : CD4 < 200

Atteinte pulmonaire	- **Pneumonie bactérienne** - **Pneumocystose** - **Tuberculose pulmonaire** - **Cryptococcose disséminée** avec atteinte pulmonaire - **Toxoplasmose disséminée** avec atteinte pulmonaire - **Histoplasmose** en région d'endémie (Amérique du Sud) - **Aspergillose** (si neutropénie associée) - **Maladie de Kaposi** avec **atteinte pulmonaire**
Atteinte cérébrale	- **Toxoplasmose cérébrale** - **LEMP** - **Cryptococcose** - **Lymphome cérébral** : tableau de toxoplasmose résistant au traitement - **CMV** : encéphalite, ventriculite, myéloradiculite - **Encéphalopathie VIH** : troubles cognitifs progressifs par atteinte sous-corticale, atrophie cortico-sous-corticale à l'imagerie → amélioration spectaculaire sous antirétroviral
Atteinte digestive	- **Diarrhée invasive** habituelle : *Salmonella, Campylobacter*… - **Amoebose digestive** - **Protozoaire inhabituel** : **cryptosporidie, microsporidie, isospora** → diarrhée liquide abondante sans douleur abdominale → EPS avec techniques particulières → albendazole (microsporidie), cotrimoxazole (isospora) - **CMV** : diarrhée + douleurs abdominales → diagnostic à l'endoscopie + biopsie - **Iatrogénie**
Atteinte cutanée	- **Infection herpétique chronique** - **Cryptococcose** (ulcérations, papules) - **Maladie de Kaposi**
Atteinte oculaire	- **Rétinite à CMV** - **Rétinite ou uvéite postérieure à toxoplasmose** - **Nécrose rétinienne aiguë après infection herpétique ou zona**